Lane Medical Library

Aus der IV. medizinischen Klinik der
Universität zu Berlin.
Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. G. Klemperer.

Ueber die perniziöse Anaemie, ihre Ursache und ihre Heilung.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN

vorgelegt von

Ludwig Stribrny
aus Philippopel (Bulgarien).

Tag der Promotion: 26. Januar 1922.

Hermann Blanke's Buchdruckerei, Berlin C. 54,
Kleine Rosenthalerstr. 9.

1922

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Berlin.

Dekan: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Bonhoeffer.

Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kraus.

Meinen Eltern in dankbarer Liebe gewidmet.

Unter Anaemie verstehen wir einen Krankheitszustand, der durch Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen und der Hg. Menge in der Raumeinheit, Oligocythaemie und Oligochromaemie, gekennzeichnet wird. Von geringerer Wichtigkeit für die Praxis sind die begleitenden chemischen und physikalischen Veränderungen: Herabsetzung des spezifischen Gewichtes, Verminderung des Eiweissgehaltes und der Trockenbestandteile, Vermehrung des Wassergehaltes, Verlangsamung der Gerinnungszeit des Blutes und Erhöhung der Viscosität.

Die Anaemien werden eingeteilt:

Aetiologisch:

1. Anaemien bekannter Aetiologie.
2. Anaemien unbekannter Aetiologie (Kryptogenetische).

Morphologisch:

A. Regenerative Formen.

B. Aregenerative (aplastische) Formen.

Bei den ersten unterscheiden wir zwei Untergruppen:

a. normoblastischer Typus, gekennzeichnet durch Hypochromie,

b. megaloblastischer Typus, bei dem ein Rückschlag zum embryonalen Typus der Erythropoese eintritt und durch die Megalocytose und Hyperchromie kenntlich ist. Hierher gehören die perniziöse Anaemie und als Kinderanaemie die Anaemia pseudoleucämica infantum.

Seitdem in Deutschland durch die Veröffentlichungen Biermer's im Jahre 1868 und 1871 der Begriff perniziöse Anaemie geprägt wurde, haben sich die Schwierigkeiten der Definition mit zunehmender Forschung, Beobachtung und Verfeinerung der haematologischen Technik entsprechend gehäuft. Hier sei nur soviel von dem gegenwärtigen Stand der prinzipiellen Fragen ausgeführt, wie zum Verständnis der folgenden aetiologischen Beiträge notwendig erscheint.

Ursprünglich verstand man unter perniziöser Anaemie lediglich ein bestimmtes klinisches Bild progressiver krypto-

genetischer primärer Anaemie. So hat schon Addison im Jahre 1855 in seinem berühmten Werke „Ueber die Krankheiten der Nebenniere“ als Einleitung eine Beschreibung der perniziösen Anaemie mit allen klinischen Erscheinungen gegeben und dabei betont, dass diese von ihm als „idiopathische Anaemie“ bezeichnete Form weder durch Blutverluste, noch durch erschöpfende Diarrhoe, noch durch Purpura, Chlorose oder andere organische Erkrankungen entsteht. Später im Jahre 1868 und 1871 gab Biermer mit dem Namen „Progressive perniziöse Anaemie“ ein noch heut voll anerkanntes Krankheitsbild und betonte, dass im Gegensatz zu den durch bekannte Krankheiten entstandenen sekundären Anaemien kein spezifischer, die Entstehung perniziöser Anaemie erklärender pathologischer Organbefund zu finden sei.

Spätere Forscher haben sich dann eingehender mit dem Blutbild beschäftigt, und Ehrlich hat die These aufgestellt, dass bei der perniziösen Anaemie eine spezifische Erkrankung des Knochenmarkes („Megaloblastische Reaktion“) bestände mit einem Rückschlag der Blutbildung in embryonale Bahnen, als dessen hervorragendstes Zeichen das Auftreten von Megaloblasten anzusehen sei. Die Fälle ausgesprochener perniziöser Anaemie, bei denen das Mark nicht megaloblastisch ausgebildet ist, bezeichnet Ehrlich als „aplastische Anaemie.“

Wieder andere (Erich Meyer und vor allem Naegeli) haben den embryonalen Typus der Erythropoese weiterhin zu bekräftigen gesucht durch das konstante Vorkommen und Ueberwiegen der haemoglobinreichen Megalocyten und des erhöhten Färbeindex. Der Begriff der perniziösen Anaemie soll danach jenen eng umschriebenen Symptomenkomplex umfassen, der nicht nur durch kryptogenetische Toxine, sondern auch durch Botriocephalus (evtl. auch andere Taenien), durch Puerperium, in seltenen Fällen durch Lues und Krebs entstehen und dementsprechend auch durch Heilung der schädigenden Ursache beseitigt werden kann. Er ist stets als eine primäre toxogene Myelopathie aufzufassen mit kompensatorischem Rückschlag der Erythropoese in embryonalen Bahnen, Zerfall der roten Blutkörperchen und einer Insuffizienz der Leocopoese.

„Die biologische Aenderung der Erythropoese ist eine Reaktion des Organismus auf die Toxine selbst, nicht auf den Blutzerfall; denn Blutuntergang allein erzeugt nie embryonalen Typus der Regeneration; die abnorme Gestaltung des Knochenmarkes ist sicherlich nicht das Primäre, sondern als Reaktion eine sekundäre Erscheinung." (Naegeli.)

Ziemlich alleinstehend ist Grawitz mit seiner Ansicht. Er fasst den Begriff der perniziösen Anaemie lediglich klinisch-prognostisch auf und nimmt den Blutbefund als nebensächlich und uncharakteristisch an. Grawitz hat ausserdem die Auffassung Hunters (Infektion) dahin erweitert, dass die Biermersche Anaemie einer Autointoxikation vom Magendarmkanal her ihr Dasein verdankt (einem primären Einfluss der fehlenden, toxischen Produkte nicht zerstörenden Magensalzsäure).

Demgegenüber glauben andere Forscher, insbesondere Pappenheim, dass auch die echte, idiopathische perniziöse Anaemie rein sekundärer, degenerativer Natur sei: bedingt durch eine primäre kryptogenetische Haemotoxikose, wahrscheinlich autotoxischer Natur.

Die Meinungsverschiedenheiten über die perniziöse Anaemie waren gross. In der Diskussion der Berliner Haematologischen Gesellschaft vom Jahre 1911 scheint die Mehrzahl der Haematologen sich einem Standpunkte angeschlossen oder wenigstens im Prinzip genähert zu haben: das einzige wichtige, haematologische Kriterium der perniziösen Anaemie besteht in der mikroskopischen Hyperchromie der Erythrocyten (Färbeindex > 1), überwiegende Macrocytose. Diese hyperchrome Erythrocytose steht differential-diagnostisch gegenüber dem hypochromen Blutbilde (F. I. < 1) der übrigen Anaemien.

Die aus toxischer, und zwar primär haemotoxischer Ursache kryptogenetischer Natur entstehende perniziöse Anaemie im engeren Sinne, d. h. der Morbus Addison-Biermer, ist charakterisiert durch ein ganz bestimmtes klinisches Bild und einen spezifischen Blutbefund.

Das klinische Bild besteht in Mattigkeit und rascher Erschöpfung, typischem strohgelben Kolorit der Haut (nach Biermer), Fieber, Oedemen, Nonnensausen, am Herzen zu-

meist systolischen Geräuschen (die Intensität der Geräusche nimmt mit der Anaemie zu, die vielfach zur Fehldiagnose der Endokarditis führen. Mit fortschreitender Besserung verschwinden sie vollständig, was auf eine nicht organische Störung hinweist). Ausserdem bestehen Störungen des Magen-Darmkanals, die sich in starker Appetitlosigkeit äussern (häufig mit Erbrechen verbunden, das gewöhnlich sofort nach der Nahrungsaufnahme eintritt), sowie Achylie, welche für die Lehre der perniziösen Anaemie als Konstitutionskrankheit von besonderer Bedeutung ist. Die Leber ist häufig vergrössert, während die Milz normale Grenzen innehält. Es besteht Urobilinurie, jedoch nicht konstant. Frühstadien der Krankheit weisen eine lokalisierte Glossitis als Papillitis der Zungenspitze, der Zungenränder und des Gaumens auf. Die Stellen sehen hochrot aus, sind leicht erhaben und verursachen brennende Schmerzen.

Die Störungen des Nervensystems bestehen häufig in Apathie, viel seltener in abnormer Reizbarkeit. Auch die Sinnesorgane zeigen abnorme Veränderungen. Charakteristisch sind die Retinalblutungen und Blutungen an Haut und Schleimhäuten; beides ist auf den Blutplättchenmangel zurückzuführen (nach O. Minkowski soll die Zahl 30 000 in cmm den kritischen Wert darstellen, unterhalb dessen gesetzmässig eine Neigung zu Blutungen auftritt). Ausserdem weist die perniziöse Anaemie Remissionen auf.

Der Blutbefund (s. Tab. A, S. 15.)

Die Gerinnung des Blutes ist vergrössert, die Blutungszeit verlängert, die Farbe des Serums ist in schweren Stadien und bei der grössten Mehrzahl der weniger fortgeschrittenen Fälle ein ausgesprochenes dunkelgoldgelb. Die Resistenzprüfung ergibt normale Werte (eigene Beobachtung); manche Autoren behaupten Erhöhung oder Verminderung der Resistenz. (Die Ursache davon liegt wahrscheinlich in dem ungleichen Wassergehalt des verwendeten Kochsalzes; deswegen würde sich empfehlen, zu gleicher Zeit eine Kontrolluntersuchung mit dem Blute einer gesunden Person vorzunehmen. Hirschfeld.)

Die roten Blutkörperchen sind in ihrer Zahl herabgesetzt und der Hg-Gehalt ist verhältnismässig wenig ver-

mindert. Es besteht eine Hyperchromie und Megalocytose bezw. Anisocytose — erhöhter Färbeindex. Als Ausdruck der sekundären myelotoxischen Regeneration können — aber müssen nicht — Megaloblasten, ebenso wie Myeloblasten auftreten. Die Insuffizienz der Leucopoese stellt sich in der Regel als leucopenische Lymphocytose dar. Die Gesamtzahl der weissen Blutkörperchen ist in der Regel herabgesetzt; es besteht Blutplättchenarmut.

Dasselbe perniziös anaemische Blutbild kann durch bekannte Noxen hervorgerufen werden, wie durch Pyrodin, Botriocephalus und auch durch andere Tänien, fernerhin bei Lues, Puerperium Leucanaemie, Schwarzwasserfieber (?) und bei Krebs.

Was die klinischen Symptome anbetrifft, so zeigen mehrere Fälle, dass der Botriocephalus latus, Puerperium, Lues und Magenkarzinom auch den vollständigen klinischen Symptomenkomplex der ursprünglichen essentiellen perniziösen Anaemie im Sinne von Addison-Biermer zu erzeugen vermögen. Die Uebereinstimmung erstreckt sich bis auf die feinsten Einzelheiten des klinischen Bildes. Ebenso gibt es aber auch Fälle, die nur haematologische, aber nicht gleichzeitig klinische, perniziös-anaemische Zeichen aufweisen.

Der Begriff perniziöse Anaemie soll also weder einseitig haematologisch noch einseitig klinisch begrenzt werden. Er soll den bestimmten klinisch-haematologischen Symptomenkomplex umfassen, und als kryptogenetische (Addison-Biermersche) perniziöse Anaemie oder, wo die Ursache bekannt ist, als „perniziöse Anaemie nach oder durch Lues, Magenkarzinom, Botriocephalus“ bezeichnet werden. Alle anderen Fälle, wo die klinischen Symptome fehlen, sind als „Krankheit mit perniziös-anaemischem Blutbilde“ zu bezeichnen.

Anatomisch-pathologisch sind bei der perniziösen Anaemie zu finden:

1. Fettige Entartung und Siderose — oft auch bei anderen Anaemien und bei den Leukämien.
2. Hyperplasie des Knochenmarkes — oft auch bei anderen Anaemien und bei den Leukämien.

3. Myeloische Umwandlung von Milz, Leber und Lymphdrüsen — konstant bei der myeloischen Leukämie.
4. Gastritis — fast konstant.

Fenwick hat als erster eine Atrophie der Magenschleimhaut nachgewiesen. Ewald und Martius suchten auf Grund der dabei konstant auftretenden Achylia gastrica die Entstehung der perniziösen Anaemie als Folge einer primären toxischen Einwirkung seitens des Magendarmkanals zu erklären.

Dass in dem Magen konstante Veränderungen zu finden sind, zeigten auch die Untersuchungen Lubarschs, Fabers, Blochs und Langes. Man fand mikroskopisch starke Rundzelleninfiltration zwischen den Drüsen, jedoch keine Atrophie der Drüsen; die Belegzellen sind nicht immer nachweisbar.

Kurz zusammenfassend sind also folgende anatomische Veränderungen bei der perniziösen Anaemie festzustellen:

1. Produktion von Markgewebe:
   a) in den langen Röhrenknochen (himbeerfarbenes Mark),
   b) in Milz und Leber (myeloide Umwandlung).
2. Gastritis.
3. Sekundäre anaemische Veränderungen (fettige Degeneration, Siderosis).

Keine einzige dieser Veränderungen aber ist für diese Krankheit allein charakteristisch, da es nicht möglich ist, ein einzelnes Organ als primär angegriffen zu erklären.

Nach diesen Ausführungen möchte ich zu unserem Fall übergehen, eine perniziöse Anaemie, hervorgerufen durch kongenitale Lues. Ich möchte die Frage erörtern, inwiefern kommt die Lues als ätiologischer Faktor für die perniziöse Anaemie in Betracht?

Werner B., 11 Jahre alt, geb. 1909.

Tag der Aufnahme: 19. 1. 1921.

Anamnesis: Vater ist geschlechtskrank gewesen, vor der Geburt des Knaben infiziert. Mutter ist gesund, hat 3 Kinder geboren. Eine Tochter, 17 Jahre und gesund, eine andere ist als Kind an Verdauungsstörungen gestorben. Die Schwangerschaftszeit und die Geburt des Knaben ver-

liefen normal. Das Kind war bei der Geburt sehr kräftig, wurde gleich künstlich ernährt mit Milch-Wasser-Mischung. Bald nach der Geburt bekam das Kind Hautausschlag an den Füssen (Pemphigus?).

Mit 1½ Jahren erst lernte es laufen, war stets sehr blass. Haut- oder Schleimhautblutungen hat die Mutter nicht beobachtet. Mit 2 Jahren hatte das Kind Masern. Mit 3 Jahren Augenentzündung; lag 4 Wochen in der Charité und nach dem Krankenblatte war der Knabe 10 Tage wegen Keratitis eczematosa in Behandlung. Mit 6 Jahren Halsdrüsenschwellung.

1915 (7 Jahre) wurde der Knabe wegen Pylorusstenose in der Charité operiert (Operateur: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Hildebrand). Dem Krankenblatte zufolge wurde eine Gastroenterostomia antecolica ant. angelegt. Infolge des schlechten Zustandes des Kindes während der Narkose wurde auf Anlegung einer Braun'schen Anastomose verzichtet. Der Patient wurde damals der Krankenhausbehandlung zugeführt, weil auf den Genuss aller Speisen heftiges Erbrechen eintrat. Nach dem chirurgischen Eingriff wurde der Patient gebessert entlassen.

1918 war der Knabe wegen Nasendiphtherie im Krankenhaus Westend in Behandlung. Er klagte viel über Kopfschmerzen, oft auch über Leibschmerzen. Die Schule besuchte er bis Anfang Dezember 1920. In dieser Zeit litt er oft an Frostgefühl, Kopfschmerzen, sowie Schwäche in den Beinen. Seit Weihnachten 1920 trat tags über Schwellung der Fussgelenke auf. In den letzten Tagen wurden die Beschwerden stärker: etwas Husten stellte sich ein. Auf ärztlichen Rat erfolgte Krankenhausaufnahme.

Befund:

Kind ist ausgesprochen unterentwickelt. Wachsblasse Hautfarbe. Stark herabgesetzter Turgor der Haut, blasse Schleimhäute. Ausgesprochenes Caput quadratum; die Bulbi treten stark hervor; die Pupillen reagieren prompt auf Lichteinfall. Der Thorax ist mässig gewölbt.

Mundhöhle: Die Zunge ausgesprochen blass, atrophisch. Die Zungenränder sind leicht erhaben und sehen hochrot aus.

Lunge: Keine deutliche Schallverkürzung. Hinten oben rechts an umschriebenen Stellen fast bronchial klingendes Atmen und Knisterrasseln.

Herz: Dämpfung nach links bis zur Mammillarlinie reichend, nach rechts bis zum rechten Sternalrand. Ueber sämtlichen Ostien hört man sistolische Geräusche. Der zweite Pulmonalton ist gering akzentuiert. Deutliche Venenpulsation.

Leib: Nirgends Druckempfindlichkeit; kein nachweisbarer Ascites. In der Mitte des Oberbauches sagittal verlaufende reizlos geheilte Operationsnarbe, auf der Unterlage deutlich verschiebbar. Milz nicht palpabel.

Leber: Ueberragt um 3 Querfinger den Rippenbogen. An den Unterschenkeln, Fussrücken und Scrotum Oedeme.

Urin: Sediment o. B.; kein Eiweiss, kein Zucker; Urobilin, — — Urobilinogen. —

Stuhl: Keine Wurmeier.

Nasenrachenabstrich weist anfangs Diphtheriebazillen auf.

Verlauf:

22. 1. Oedeme gehen zurück; Temperatur noch 39,4°, allgemeines Befinden sehr elend; in den letzten Tagen öfters Nasenblutungen; über dem rechten Oberlappen Rasselgeräusche.

Intramuskuläre Injektion von 10 ccm Blut; erhält jeden 2. Tag 0,5 Solarson-Einspritzungen.

24. 1. Husten weniger, Wassermann ++++; Allgemeinzustand sehr schlecht; Appetitlosigkeit; Temperatur unter 38°.

30 1. Zunehmende Kachexie; Temperatur noch leicht erhöht, geringere Lungenerscheinungen. 2. 2. Blutbefund: Rote Blutkörperchen 510 000, weisse 4300; Hg.-Gehalt 12% (Sahli); F. I. 1,2; Thrombocyten 40 000. Aus der Stichwunde rinnt dunkelgelbes dünnflüssiges Blut.

Urin: Einige Leucocyten und Erythrocyten. Intravenöse Neosalvarsan-Injektion sehr erschwert. 7. 2. Allgemeinbefinden sehr elend; von weiteren Injektionen wird abgesehen, da sie dem Kind sehr schmerzhaft sind. Es verweigert jede Speise, liegt teilnahmslos da. Puls klein, kaum fühlbar. Ueber der Lunge bronchitische Geräusche. Urinsediment o. B.; keine Oedeme.

11. 2. Temperatur noch erhöht, 38°. Zeitweise stärkere Apathie.

Der Blutbefund: R.B. 456000; Hg.-Gehalt 13%; F. I. 1,42; Leucocyten 3200, Thrombocyten 21 890. Das Blutbild; Ba. O., Eo 6, N. 32, L. 59, Mo 3. Hyperchromasie und Anisocytose (Megalocyten), Polychromasie Megaloblasten und Normoblasten. Cabot'sche Ringe.

13. 2. Beginn einer Schmierkur. Gewicht 16,3 kg.

20. 2. Schmierkur wird auffallend gut vertragen. Allgemeinbefinden besser.

1. 3. Temperatur ist dauernd normal; Appetit gut. Das Befinden bessert sich zusehends.

Blutbefund: E. 1 620 000; Hg 43%; F. I. 1,3; L. 3700, Thr. 288 000. Das Blutbild: Ba. O, Eo 3, N. 60, L. 35. Mo 2. Anisocytose (Megalocyten, Polychromasie, Jolli-Körperchen, Cabot'sche Ringe, ein Megaloblast. 7. 3. Gewicht 17,5 kg; Allgemeinbefinden gut. Ueber der Lunge reines Atmen. Urobilin +, Urobilinogen +

14. 3. Gewicht 18,7 kg.

16. 3. Probefrühstück; Magenausheberung ergibt nur geringe Speisereste; keine freie Salzsäure nachweisbar.

18. 3. Ergebnis der Resistenzprüfung: Anfangshaemolyse bei 0,5, Totalhaemolyse 0,2. Erythrocyten 2 075 000; Hg. 49% (Sahli).

21. 3. Gewicht 17,8 kg.

27. 3. Schmierkur beendet.

1. 4. Der Blutbefund: Haemoglobin 60%. E. 2 906 250; L. 5120.

4. 4. Gewicht 18 kg.

6. 4. Allgemeinbefinden sehr gut. Der Knabe macht einen munteren frischen Eindruck. Steht zeitweise auf.

11. 4. Gewicht 18,5 kg.

18. 4. Gewicht 19 kg. Allgemeinbefinden gut.

27. 4. Wassermann ++++, Gewicht 19,5 kg.

Der Blutbefund: Hg. 74% (Sahli); E. 2 850 000; L. 4900.

4. 5. Neosalvarsan (0,15) – Injektion epifascial in den Glutaeen. Patient tags über ausser Bett. Appetit gut; Allgemeinbefinden ungestört.

10. 5. Hg. 76% (Sahli); E. 3 050 000; L. 5800; F. I. 1,2.

Blutbild: Ba. O., Eo 6, N. 53, L. 36, Mo 5. Mässige Anisocytose (Megalocyten).

14. 5. Auf Wunsch der Mutter nach Hause entlassen. Weitere antiluetische Kur (Neosalvarsan-Injektionen) ambulant.

2. 6. Nachuntersuchung: Der Knabe ist frisch, bräunlich gesunde Hautfarbe.

Der Blutbefund: Hg. 75%; E. 3 004 000; F. I. 1,2; L. 4900. Keine Poikilocytose. Megalocyten sind noch vorhanden.

28. 6. Abermalige Untersuchung: Klinisches Bild das gleiche.

Der Blutbefund: Hg. 77%; E. 3 137 000; L. 6700; F. J. 1,2; Th. 213 316. Blutbild: N. 60, Eo. 4, Bo. L. 22, Mo 7, Myeloblasten 3, Myelocyten 4. Mässige Megalocytose.

Seitdem Fr. Müller 1889 sich eingehend mit der Frage eines kausalen Zusammenhanges zwischen Syphilis und perniziöser Anaemie beschäftigt hat, sind in der Folgezeit ebenfalls Beobachtungen von v. Noorden, C. Leede, Lasche, Kjerner, Labbe, Sabrazes, Blumenthal, Roth, Ausderau und Zadek gemacht worden. Manche davon sind von schlagender Beweiskraft für die Aetiologie Lues.

Der Fall Naegali-Ausderau Winter 1898/99 ist die längste gesicherte Dauerheilung in der bisherigen Literatur. Durch Arsen- und Quecksilbertherapie ist dieser Patient von seiner hochgradigen Anaemie geheilt und bis 1918 (unter steter Kontrolle) rezidivfrei geblieben.

Interessant ist die Beobachtung von Roth (1910), mit der sich unser Fall fast deckt. Eine allgemeine Behandlung blieb ohne Erfolg, doch vom Beginn der Schmierkur (20. 4. 10) an Fieberabfall und Besserung Nach einem Monat war der Hg.-Gehalt von 15% auf 80% gestiegen. Die Nachuntersuchungen am 19. 7. 10 und nochmals am 15. 8. 10 ergaben, dass das Blutbild nicht mehr die geringste Abweichung von der Norm zeigte. Die am 19. 7. 10 vorgenommene Wassermannsche Reaktion war aber noch positiv.

Dasselbe konnten wir auch bei unserem Falle beobachten. Die Wassermann-Reaktion war am 24. 1. 21 stark

Der Blutbefund:

Datum 1921	Hg. Sahli	F. I.	Erythro-cyten	Leuco-N cyten	N	Eo	Bas.	Lympoc.	Mono-cyten	Thrombo-cyten	Blutbild
2. II.	12%	1,2	510000	4300	36	2	0	56	7	40000	Hyperchromasie, anisocytose (Megalocyten); einzelne Megaloblasten.
11. II.	13%	1,4	456000	3200	32	6	0	59	3	21890	Hyperchromasie, Polychromasie Megalocytose, Megalo- und Normoblasten-Cabot'sche Ringe.
15. II.	11%	1,3	435000	2900	27	5	0	64	4	—	Megalocytose, reichlich Cabot'sche Ringe, Megaloblast
22. II.	29%	1	1450000	4800	60	1	0	38	3	—	Dasselbe Bild.
1. III.	43%	1,3	1620000	3700	60	3	0	35	2	288000	Dasselbe Bild und Jöllikörperchen.
7. III	53%	1,3	2024000	4200	55	3	0	40	2	—	Starke Anisocytose, viele Megalocyten. Hyperchromie, Dellenbildung.
11. III.	—	„	3198000	—	48	1	0	46	5	441600	Anisocytose. Hyperchromasie, Dellenbildung, ein Megaloblast.
18. III.	49%	1,2	2075000	3800	60	4	0	26	10	—	Anisocytose, (Macro- und microcyten) Poikilocytose, Jöllikörperchen.
24. III.	60%	1	2843750	—	52	2	0	39	7	—	Anisocytose, Hyperchromasie, Poikilocytose.
1 IV.	60%	1	2906280	5100	56	3	0	31	10	—	Dasselbe Bild polychromatischer Megaloblast.
9. IV.	62%	1,1	2770000	—	—	—	—	—	—	—	Anisocytose, Megalocyten, Poikilocytose.
19. IV	69%	1	3385000	6800	64	4	0	26	6	267615	Dasselbe Bild — Cabot'sche Ringe.
27. IV.	74%	1,3	2850000	4900	55	10	0	28	7	—	Anisocytose, Poikilocytose, Megalocyten, Hyperchromasie.
10. V.	76%	1,2	3050000	5800	53	6	0	36	5	—	Mässige Anisocytose, Megalocyten.
2. VI.	75%	1,2	3040000	4900	55	3	0	36	6	—	Keine Poikilocytose, Megalocyten sind noch vorhanden.
28. VI.	77%	1,2	3137000	6700	60	8	0	22	7	213316	Mässige Megalocytose.

Myeloblasten 3, Myelocyten 4.

positiv: der allgemeine Zustand trotz Solarson-Einspritzungen schlecht.

Am 2. 2. war der Hg.-Gehalt 12% (Sahli). Die Zahl der roten Blutkörperchen 510 000. Am 10. 2. Allgemeinzustand bedenklich. Hg. 13%, Erytrocyten 456 000; F. I. 1,4, L. 3280.

Am 13. 2. begann die Schmierkur und damit stieg rasch am 22. 2. der Hg.-Gehalt auf 29%, die roten Blutkörperchen auf 1 450 000.

Am 1. 3. Hg. 43% (Sahli), die Zahl der roten Blutkörperchen 1 620 000.

Es trat nun zusehends eine rasche Besserung und Gewichtszunahme ein. Besser als Worte zeigt die Tabelle B (S. 21) die überraschende Wirkung der Schmierkur auf den Blutbefund.

Der starke Einfluss der antiluetischen Behandlung auf das Bild der perniziösen Anaemie zeigt wohl deutlich den innigen Zusammenhang beider Krankheiten. Eine völlige Heilung der perniziösen Anaemie erzielt zu haben, können wir in unserem Falle nicht behaupten. Die eingetretene Remission ist deutlich erkennbar. Die Beobachtungen, dass im allgemeinen die spezifische antiluetische Behandlung (Schädigung der Erithropoese) von offenbar ungünstigem Einfluss auf die perniziöse Anaemie ist, können wir nicht bestätigen.

Auch Labbe und Franz Müller haben durch eine antiluetische Kur einen therapeutischen Erfolg erzielt. In zwei Fällen war die Heilung vollständig. Bei einem Dritten jedoch, der weit vorgeschritten war, trat nur eine vorübergehende Besserung ein. Aehnliches hat Klein beobachtet. Durch die Quecksilberkur trat zunächst eine Besserung ein, doch bekam die Patientin nach Wiederaufnahme der Arbeit einen Rückfall, der zum Tode führte.

Es ist, als ob in solchen Fällen von fortgeschrittener Anaemie die Krankheit in sich selbst die Bedingungen ihres Weiterschreitens habe und keiner Beeinflussung durch Arzneimittel mehr zugänglich sei. Wie soll man sich aber äussern, wenn man über die Prognose eines solchen Patienten befragt wird? Und was ist die eigentliche Ursache

der Erkrankung? Ist die Lues der einzige aetiologische Faktor?

Roth glaubt an ein konstitutionelles Moment, darin bestehend, dass das betreffende Individuum den Faktoren gegenüber sehr wenig widerstandsfähig sei. Andere meinen, dass bei der grossen Verbreitung der Lues und dem seltenen Vorkommen der perniziösen Anaemie vielleicht die Entstehung besonderer Toxine dabei eine ausschlaggebende Rolle spielen.

Seitdem seit 5 Jahren darauf geachtet wurde, sind sonst bei Syphilitischen aller Stadien stets ausgesprochene hypochrome Blutbilder sekundärer Anaemie angetroffen worden; die sehr seltenen hyperchromen perniziös-anaemischen Blutbilder dagegen deuten auf ein prädisponierendes Moment, das bei den vorkommenden luetischen sekundären Anaemien nicht vorhanden ist.

Ueber die Zeit des Zustandekommens der speziellen auslösenden Bedingungen der perniziösen Anaemie durch syphilitisches Toxin lässt sich nichts Bestimmtes sagen; auffällig erscheint die offenbar lange Zeit zurückliegende primäre Infektion mit symptomlosem Interval.

Was die Zeit des Auftretens der perniziösen Anaemie anbetrifft, so unterliegt es keinem Zweifel, dass die Lebensjahre zwischen 40—60 am häufigsten betroffen werden. Bei Kindern ist das Leiden höchst selten. Die Frage der perniziösen Anaemie des Kindes, insbesondere des Säuglingsalters ist noch ein unaufgeklärtes Gebiet. Die Leichtigkeit und Intensität, mit der die haematopoetischen Organe im Kindesalter auf die verschiedensten Einflüsse reagieren, ist die Ursache, weshalb man bis jetzt alle Mitteilungen über die Beobachtungen einer Biermerschen perniziösen Anaemie bei Kindern mit grossem Zweifel aufgenommen hat.

Besondere Schwierigkeiten bietet differential-diagnostisch die zuerst von Jaksch beschriebene Anaemia pseudoleucaemica infantum, die in vielen Beziehungen der perniziösen Anaemie gleicht, haematologisch sich aber durch hochgradige Hyperleucocytose unterscheidet. Sie ist als eine vollkommen heilbare Erkrankung anzusehen.

Im späteren Kindesalter ist die Diagnose schon viel einfacher, denn nach dem 3.—4. Lebensjahre hat man mit

der Anaemie pseudoleucaemica infantum nicht mehr zu rechnen und somit bekommt das Symptom embryonaler Typus der Erythropoese einen spezifischen Wert.

Betrachtet man die bisher veröffentlichten Fälle kindlicher perniziöser Anaemie mit kritischem Auge, so findet man keine einzige Beobachtung, welche den Anforderungen der modernen Haematologie in jeder Hinsicht entspricht. Die klinische Beobachtung und die systematische haematologische Untersuchung weisen deutliche Lücken auf, auch fehlt es an den entsprechenden pathologisch-anatomischen und pathologisch-histologischen Angaben.

Naegeli bezeichnet nur drei Beobachtungen als perniziöse Anaemie:

1. Einen typischen Fall, von ihm selbst beobachtet bei einem Mädchen von 12 Jahren nach Taenia, der nach Beseitigung der Ursache heilte;
2. einen Fall von Schapiro, ein Kind von 13 Jahren, verursacht durch Betriocephalus latus, das auch geheilt wurde, und
3. einen Fall von Podwissotzky, ein 14jähriges Kind, welches auch geheilt wurde, nach dem der Botriocephalus beseitigt war.

Was den Verlauf und die Prognose des Leidens betrifft, so können wir folgendes sagen: Während die Fälle mit unbekannter Ursache, „die ursprüngliche Biermersche perniziöse Anaemie", stets als unheilbar zu betrachten sind, weist die zweite Gruppe mit bekannter auslösender Ursache Dauerheilung auf.

Je nach der Auffassung vom Wesen der Krankheit als einer primären Knochenmarksschädigung mit embryonaler Blutbildung, oder als eine sekundäre (haemolytische) Anaemie auf toxischer Basis, haben die Autoren entsprechende therapeutische Versuche unternommen und über Erfolge berichtet. Diese halten jedoch keiner ernsteren Kritik stand, infolge der so ziemlich allen Fällen gemeinsamen Neigung zu spontanen Remissionen.

Ueber die Notwendigkeit der Beseitigung der vorhandenen Ursache, den Nutzen einer langen Zeit streng innegehaltenen Bettruhe, einer gewissen Diätetik und in-

tensiver Arsenbehandlung herrscht zur Zeit wohl allgemeine Uebereinstimmung.

Als ursächliche Therapie ist sicherlich die ev. Wurmabtreibung von grösster Bedeutung. Bei Ankylostomum duodenale und Botriocephalus latus ist Heilung mit Sicherheit zu erzielen, wenn die Abtreibungskuren nicht zu spät unternommen werden.

Auch die antiluetische Therapie ist als Kausal zu betrachten. Mit dem Anspruch einer Beseitigung der Ursache treten auch die Methoden der Magen- und Darmspülungen, sowie die Adsorptionstheorie auf, welche die hypotetischen Darmgifte zu beseitigen streben. Namentlich Grawitz hat die Spülungen, Lichtwitz die Kohle- und Bolustherapie als heilend empfohlen. In ein neues anscheinend helles Licht tritt die Darmspülung durch die neuesten Mitteilungen von Seyderhelm, welcher frappante Heilerfolge durch Dickdarmspülung aus einer künstlichen Darmfistel erzielt hat.

Von symptomatischer Wirksamkeit scheinen die Bluttransfusionen zu sein, welche, lange Zeit dringend empfohlen, in neuester Zeit wieder von Morawitz u. a. befürwortet sind. Auch subkutane Blutinjektionen sind oft wirksam. Die Therapie mit Glycerin und Cholesterin per os ist wirkungslos, auch die mit Eisen, das vielleicht als allg. Roborans nützlich sein kann. Ueber die Anwendung der Röntgenstrahlen ist noch nichts Sicheres zu sagen. Als symptomatisches Heilmittel hat sich auch die in neuerer Zeit versuchte Milzexstirpation erwiesen. Eppinger, Klemperer, Kohau, Decastello u. a. verzeichneten erhebliche, sogar auffällige, aber leider nur temporäre Besserungen. Die Wirkung der Milzexstirpation wird folgendermassen erklärt: Da die Herabsetzung der Erythrocytenzahl auf einen hochgradigen „Blutzerfall", der hauptsächlich in der Milz stattfindet, zurückzuführen ist, so ist es leicht erklärlich, dass auf die Entfernung der Milz, die stets eine Hemmung auf die Funktion des Knochenmarkes ausübt, eine erhöhte Blutbildung, die mit der Umwandlung des gelben Knochenmarkes in rotes Knochenmark einhergeht, folgt. Diese Steigerung der Knochenmarksfunktion hört aber unglücklicherweise sehr bald auf, und die Regeneration des Blutes nimmt wieder allmählich ab.

Zusammenfassung.

1. Die aus primär haematoxischer Ursache kryptogenetischer Natur entstehende perniziöse Anaemie im engeren Sinne, d. h. der Morbus Addison-Biermer, ist charakterisiert durch ein ganz bestimmtes klinisches Bild und einen spezifischen Blutbefund.

2. Das klinische Bild setzt sich aus bekannten Symptomen (Fieber, Oedeme, Achylie, Urobilinurie, Retinalblutungen, sowie Haut- und Schleimhautblutungen, Remissionen) zusammen. Das Blutbild: Hyperchromie und Megalocytose (bezw. Anisocytose, erhöhter Färbeindex). Als Ausdruck der sekundären myelotoxischen Regeneration können, brauchen jedoch nicht Megaloblasten aufzutreten. In der Regel leukopänische Lymphocytose. Blutplättchenarmut.

3. Dasselbe perniziös-anaemische Blutbild kann durch bekannte Noxen, wie Pyrodin, Botriocephalus latus (auch andere Taenien), bei Lues, Puerperium, Leukanaemie, Schwarzwasserfieber und Krebs zustande kommen.

4 Mehrere Fälle haben gezeigt, dass die Lues, Botriocephalus latus (auch andere Taenien), Puerperium und Krebs nicht nur den haematologischen, sondern auch den vollständigen klinischen Symptomenkomplex der Addison-Biermer'schen perniziösen Anaemie zu erzeugen vermögen. Man hat in solchen Fällen von „perniziöser Anaemie nach oder durch . . .“ zu sprechen.

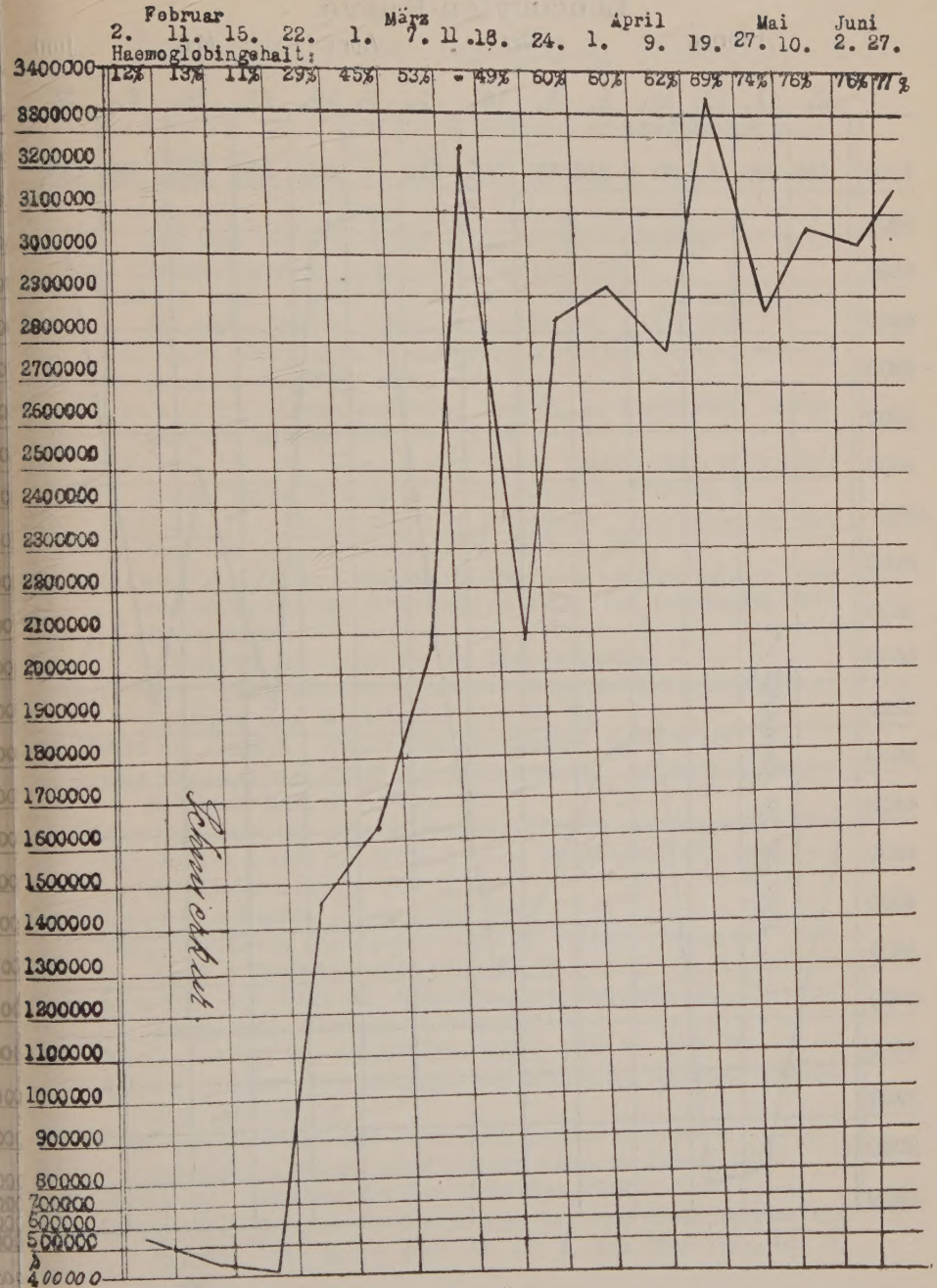
5. Der Begriff perniziöse Anaemie soll also weder einseitig haematologisch noch einseitig klinisch begrenzt werden, sondern den bestimmten klinisch-haematologischen Symptomenkomplex umfassen.

6. Der innige Zusammenhang zwischen Lues und perniziöser Anaemie ist festgestellt (selbst beobachtet), aber die grosse Verbreitung der Lues und das seltene Vorkommen der perniziösen Anaemie spricht dafür, dass dabei auch andere Momente (Konstitution, Entstehung besonderer Toxine) eine ausschlaggebende Rolle spielen.

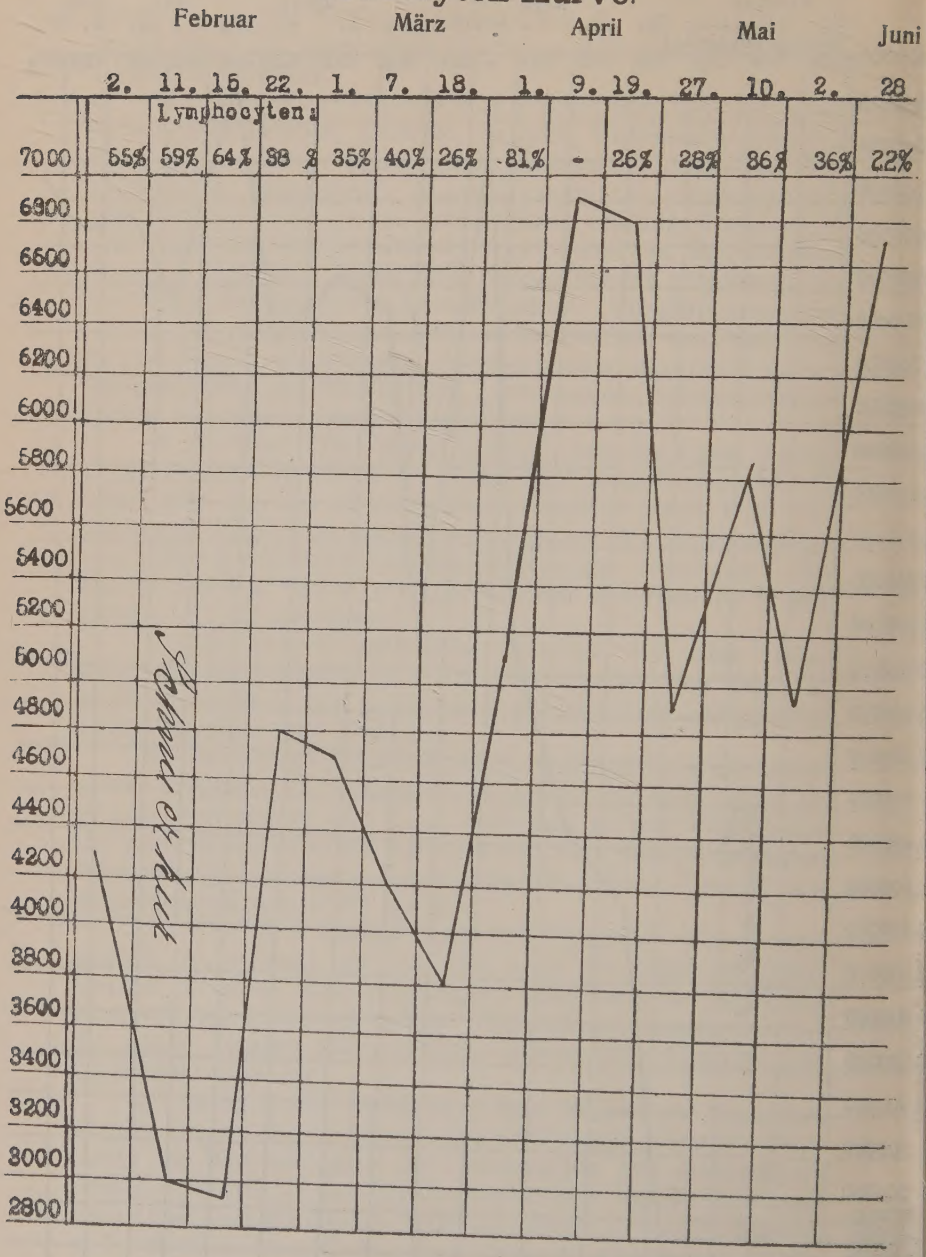
7. Was den Verlauf und die Prognose des Leidens betrifft, so müssen wir zur Zeit noch die Fälle mit unbekannter Ursache, die ursprünglich Biermer'sche perniziöse Anaemie als „stets unheilbar“ bezeichnen, dagegen weist die zweite Gruppe mit bekannter auslösender Ursache gute Dauerheilungen auf.

8. Je nach der Auffassung vom Wesen der Krankheit wurden entsprechende therapeutische Versuche vorgenommen. Ueber die Notwendigkeit der Beseitigung der vorhandenen Ursache (Würmer, Lues, Darmintoxikation), den Nutzen einer lange Zeit innegehaltenen Bettruhe, einer gewissen Diätetik und intensiver Arsenbehandlung herrscht allgemeine Uebereinstimmung.

Erythrocyten-Kurve.



Leucocyten-Kurve.



Verzeichnis der benutzten Literatur.

Ausderau, E.: Ueber die Beziehungen der Syphilis zur perniziösen Anaemie. Diss. 1906, Zürich.

Blumenthal: Archiv d. mal du coeur, 1908, S. 298.

Brösamlen, O.: Ueber die Bedeutung der Megalocytenbildung und über die Blutbefunde in den Remissionsstadien der perniziösen Anaemie. Arch. f. klin. Medizin 1913, S.

Cabot, Rich.: Pernicious Anaemia, a study of one hundred and ten cases. Americ. Journ. of the Med. Sc. c. XX. 1900.

Ehrlich: Ueber schwere anaemische Zustände. Verhandlungen d. Kongr. d. inn. Med. 1892.

Escherich: Ueber perniziöse Anaemie im Kindesalter. Wiener klin. Wochenschr. 1892, Nr. 13, 14.

Espine, D.: De l'anaemie pernicieuse infantile dans la première année; Revue Méd. de la Suisse Roman de 1918, Nr. 8.

Flesch, H.: Die Anaemie im Kindesalter. Ergebnisse der inn. Med. und Kinderheilkunde 1909, Bd. 3, S. 186.

Grawitz: Wesen, Definition, Blutbild und haematologische Differentialdiagnose der perniziösen Anaemie. Fol. haematolog. 1911, Bd. 1, S. 311.

Hirschfeld, H.: Lehrbuch der Blutkrankheiten.

Huber: Ueber Behandlung schwerer Anaemien mit Blutinjektionen. Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 23.

Klein: Luesfall. Wiener klin. Wochenschr. 1891, S. 721.

Kleinschmidt: Ueber alimentäre Anaemie. Jahrbuch für Kinderheilkunde 1916, 83, S. 97 u. 221.

Klemperer, G: Milzexstirpation. Therapie der Gegenwart 1914

Koch, G.: Ueber perniziöse Anaemie im Säuglingsalter. Jahrbuch der Kinderheilkunde 1910, S. 140.

Labbé: Luesfälle. Presse méd. 1906.

Lande: Beitrag zur Haematologie der Frühgeburtsanaemie. Zeitschrift f. Kinderheilkunde 1919, S. 295.

Leede: Zur Frage der Behandlung der Anaemien mit Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1184.

Minkowski, O.: Medizinische Klinik, 1919, Nr. 49 u. 50.

Müller, Franz: Zur Aetiologie der perniziösen Anaemie. Charité-Ann. 1889, Bd. 14.

Müller, Hermann: Die progressive perniziöse Anaemie nach Beobachtungen auf der medizinischen Klinik zu Zürich, 1877.

Naegeli: Lehrbuch der Blutkrankheiten, 1919.

Roth: Zur Kenntnis der Beziehungen der perniziösen Anaemie zur Syphilis. Med. Klinik 1910, Nr. 44, Z. klin. Med. 1914, Nr. 79, S. 266.

Sabrazes: Fol. haematolog. 1915, S. 330.
Theodor: Ein Fall von perniziöser Anaemie im Kindesalter. Arch. f. Kinderheilkunde 1900, Bd. 28, S. 321.
Weicksel: Ueber luetische perniziöse Anaemie. Münch. med. Wochenschrift 1913, S. 1143 und 1663.
Zadek: Zur Therapie der kryptogenetischen perniziösen Anaemie. Deutsche med. Wochenschrift 1919, Nr. 41, S. 1133.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Ludwig Stribrny, wurde am 22. November 1893 als Sohn des Wazlav Stribrny, Lehrer am Landwirtschaftsinstitut Sadovo zu Philippopel (Bulgarien) geboren. Daselbst besuchte er das humanistische Gymnasium und legte im Jahre 1911 das Abiturium ab. Michaelis desselben Jahres wurde er an der medizinischen Fakultät der Friedrich Wilhelms-Universität zu Berlin immatrikuliert. Das Studium wurde 1912 durch den Balkankrieg unterbrochen, im Herbst 1913 in Berlin wieder aufgenommen. Im Frühjahr 1915 bestand der Verfasser die ärztliche Vorprüfung, im Herbst desselben Jahres trat er in die Königlich-Bulgarische Armee ein, wo er im Sanitätsdienste bis zum März 1920 tätig war. Als Sanitätsleutnant entlassen, nahm er Ostern 1920 sein Studium an der Universität Berlin wieder auf.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen, Kliniken, Polikliniken und Kurse folgender Herren Professoren und Dozenten: Arndt, Axhausen, Bier, Bonnhoeffer, Bracht, Breslauer, Brugsch, Bumm, Ceelen, Citron, Czerny, Dönitz, Flügge, Fraenkel, Goldscheider, Gudzent, Heffter, Hertwig, Heymann, Hirschfeld, H. His, Killian †, Klapp, Klemperer, G., Koblanck, Kopsch, Krückmann, Leschke, Lubarsch, Passow, Rosin, Rubner, Silex, Steudel, Stickel, Strassmann, Strauch, Virchow, v. Waldeyer-Hartz †, Weingärtner, Ziemann.